140

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1914

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

A PROPOS

DE

L'EMPLOI DU NÉOSALVARSAN

PAR LE PROCÉDÉ DE RAVAUT

DANS UN SERVICE DE CLINIQUE MÉDICALE

PAR

Charles AUBIN

Né à Rennes, le 22 février 1887

Ancien Interne des Hôpitaux de Rennes

Président : M. LETULLE, Professeur.

RENNES

IMPRIMERIE BREVETÉE FRANCIS SIMON

1914

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	LEJARS.
Anatomie pathologique	P. MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	A. BROCA.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY. GILBERT. CHAUFFARD.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	G. BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	DELBET. QUENU. RECLUS. HARTMANN.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR. PINARD. RIBEMONT-DES-SAIGNE.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
ALGLAVE	GUENIOT	LERI.	RICHAUD
BERNARD	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIÈRE
BRUMPT	JOUSSET (André)	MOCQUOT	SAUVAGE
CAMUS.	LABBÉ (Henri)	MULON	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LAIGNEL LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CHAMPY	LANGLOIS	NOBÉCOURT	TANON
CHEVASSU.	LECÈNE	OKINCZYC	TERRIEN
COUVELAIRE	LEMIERRE	OMBRÉDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

Au très dévoué Médecin de ma Famille,

le Docteur REGNAULT,

Médecin honoraire de l'Hotel-Dieu de Rennes,
Docteur ès sciences naturelles,
Chevalier de l'Ordre de Saint-Grégoire-le-Grand,

j'exprime mon admiration pour son noble exemple de dignité professionnelle.

A mes Maîtres de l'École de Médecine
et de l'Hôtel-Dieu de Rennes

Aux Docteurs LHUISSIER et LAUTIER,

Professeurs d'Anatomie

qui m'ont témoigné une grande bienveillance
pendant mon année de prosectorat.

Aux Docteurs BERTHEUX, LE MONNIET,
LE DAMANY, VÉRON, BODIN, CHEVREL
et BOURDINIÈRE

qu'à titre d'externe ou d'interne j'ai suivis au lit des malades.

Mon souvenir reconnaissant va également aux

Docteurs LEURET et GENOUVILLE

qui m'accueillirent affectueusement dans les fonctions d'interne
à l'Hôpital Saint-Joseph de Paris.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur LETULLE

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HOPITAL BOUCICAUT, MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Hommage très respectueux

A PROPOS

DE

L'EMPLOI DU NÉOSALVARSAN

PAR LE PROCÉDÉ DE RAVAUT

Dans un Service de Clinique Médicale

INTRODUCTION

Depuis quelques années le mercure ne possède plus le privilège de traiter la syphilis.

Un rival sérieux a fait ses preuves : c'est l'arsenic, un médicament vieux comme la thérapeutique, actuellement éprouvé, affiné par les mille vicissitudes de son histoire agitée et double de remède et de poison.

Un atome d'arsenic est le principe de la constitution de l'arsenobenzol, donné primitivement par Ehrlich avec l'étiquette 606 *et le nom de salvarsan et amené par lui à la forme actuelle, plus parfaite, du* 914 *ou néosalvarsan.*

A propos de quelques expériences faites avec le néosalvarsan, injecté par le procédé le plus simple, celui de Ravaut, nous avons essayé de retracer les perfectionnements successifs apportés par l'usage à la forme

des composés de l'arsenic et à leur application pratique au traitement de la syphilis.

M. le Professeur Le Damany a inspiré et guidé ce travail; nous lui en exprimons ici notre vive reconnaissance.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Historique.

I. — L'acide arsénieux et ses sels.

L'arsenic a eu en thérapeutique humaine des fortunes très inégales. Il est sorti des longues périodes d'oubli où l'avaient tenu des époques hantées par le souvenir de ses mauvais tours, pour occuper le tout premier plan de la scène et de façon fort tapageuse le plus souvent. Tels sont les deux traits dominants de son histoire.

On a pensé qu'il était du nombre de ces poisons dont les lois grecques interdisaient sous peine de mort d'user et même de parler et qu'Hippocrate faisait jurer à ses disciples de ne jamais remettre à personne, car il faut arriver au commencement de l'ère chrétienne pour trouver sa première adaptation à l'usage interne. Dioscoride fit des pilules avec l'arsenic blanc obtenu par la sublimation des sulfures jaune et rouge, orpiment et sandaraque. Il les associait aux fumigations pour traiter les toux invétérées et

la courte haleine. Galien, médecin grec qui eut une grande vogue à Rome, au deuxième siècle, reprit cette médication et l'appliqua aux emphysémateux qu'il envoyait compléter leur cure aux thermes comme ceux du Mont-Dore, sans qu'il ait pu d'ailleurs attribuer à l'arsenic les bienfaits de ces sources.

Les Arabes, qui prirent à l'école de Galien ses doctrines et ses pratiques, recueillirent l'arsenic et Avicenne, le plus célèbre d'entre eux, au x^e^ siècle, parle de la sandaraque « qui a la vertu de rendre plus gros celui qui est maigre quand il boit un liquide où elle est mêlée à l'oxymel ». Il prescrivit l'acide arsénieux avec de l'hydromel dans la toux et l'asthme chronique. Il eut même recours à un mode d'administration presque inusité depuis : les lavements à l'acide arsénieux devaient, selon lui, guérir les hémorroïdes.

La vogue passa avec le règne des arabistes. Le moyen âge méprisa l'arsenic, qui se trouva relégué aux officines des charlatans. Paracelse « dont le bonnet en savait plus long que Galien et Avicenne », lui ayant fait la réputation « d'un poison qui surpasse tous les autres poisons ». Au siècle suivant (XVI^e^), l'arsenic ne s'était pas encore relevé de sa déchéance, puisque Ambroise Paré résume son utilité à celle d'une sorte d'amulette; il recommanda de le porter sur la région du cœur, par temps de peste, « afin, dit-il, qu'il accoutume le cœur au venin et qu'ainsi il en soit moins offensé, d'autant que tout venin recherche le cœur ». Pour tout autre usage il le rejeta sans formes.

Le XVII^e^ siècle vit un retour bruyant de l'opinion.

Tout d'abord on crut avoir trouvé que l'arsenic était le remède tant désiré du cancer. Lefebure de Saint-Hildefon publia « D'un remède éprouvé pour guérir radicalement le cancer » ; il s'agissait de l'acide arsénieux, dont deux cents expériences lui avaient montré l'efficacité dans cette affection « pour laquelle, disait-il, mieux vaut prescrire ce remède qui n'a pas la faveur de tout le monde que de n'en essayer aucun ». Le succès fut très médiocre, on n'en reparla plus.

Mais ce fut autour de l'arsenic appliqué au traitement des fièvres intermittentes que s'engagèrent des débats passionnés. L'opinion comprit des partisans exaltés, des adversaires résolus et aussi des esprits avisés, comme ces quelques médecins français et allemands justement réputés qui expérimentèrent avec calme et dont l'approbation contribua beaucoup à la diffusion de la nouvelle méthode, pour laquelle il se produisit un grand engouement. Malgré cela, un médecin autrichien puissant la combattit de toute son influence, pour deux essais malheureux qu'il venait d'en faire, et Thiébaut de son côté proclama que « l'arsenic n'aurait jamais dû figurer dans les livres que pour parler de son antidote ». Et Van Helmant, au XVIIe siècle encore, proscrivait l'usage de l'arsenic.

Jusqu'à cette dernière époque l'arsenic avait été ou admis ou rejeté sans discussion sur la foi des chefs d'école. Nous venons de voir quelle opposition ses partisans autorisés avaient rencontrée à sa réhabilitation. C'est que pendant ce temps sa constitution et son dosage avaient été si diversement définis que les praticiens s'en étaient justement méfiés.

Mais vienne le XVIII^e^ siècle, où Fowler et Pearson déterminèrent des titres de solution, l'un d'arsénite de potasse, l'autre d'arséniate de soude, auxquelles Boudin, plus tard, ajoutera sa liqueur d'acide arsénieux, et l'arsenic entrera définitivement dans la thérapeutique. Il sera d'abord le rival du quinquina dans les fièvres intermittentes, puis étendra ses bienfaits à d'autres maladies; et s'il a cédé le pas à la quinine dans le traitement du paludisme, il se trouve encore à bonne place dans celui de la chorée, de la tuberculose pulmonaire et de certaines dermatoses.

II. — Les combinaisons organiques.

Néanmoins, dans ses combinaisons oxygénées ou métalliques il restait un médicament quelque peu redoutable, d'un maniement délicat pour sa toxicité à surprises.

Les travaux de M. Armand Gautier ont heureusement produit un arsenic latent plus maniable, parce qu'à la faveur de son assimilation toute préparée par son état organique, il peut être donné à dose forte sans danger. La dose journalière des composés minéraux d'arsenic ne peut guère être portée sans inconvénient au-delà de la quantité correspondant à un centigramme d'arsenic. Avec les premiers en date des composés organiques, les cacodylates et l'arrhénol, elle va tenir 4 et 8 centigrammes.

Bunsen étudia le premier l'acide cacodylique et en démontra la non-toxicité quand il est à l'état

pur. Mais sa réduction en oxyde de cacodyle, désagréable et même toxique, fut mise en avant par les cliniciens, qui en firent rejeter l'emploi. « L'acide cacodylique, soumis aux réducteurs microbiens ou autres dans le tube digestif, se transforme en partie en oxyde de cacodyle toxique et volatil qui fatigue l'estomac, l'intestin, s'élimine par le poumon, la peau, les muqueuses ou les reins, et détermine des néphrites par son emploi prolongé. » M. Gautier montra que la voie hypodermique permettait, en évitant absolument cette réduction, l'utilisation des cacodylates très maniables et inoffensifs à la condition d'être administrés par intermittence. Mais certaines maladies exigent que l'on prolonge les injections par piqûre et ce désagrément amène à priver certains malades des bienfaits de l'arsenic. M. Gautier pensa trouver un composé qui fût à l'abri de la réduction en oxyde de cacodyle ; il reprit l'étude de l'acide méthylarsinique découvert par Breyer et mit la thérapeutique en possession d'un arsenic organique dont l'administration buccale ne souffrait plus aucune difficulté : le méthylarsinate de soude ou arrhénal.

III. — Action antiparasitaire.

Depuis cette époque les recherches ont porté surtout sur l'action antiparasitaire des composés de l'arsenic, déjà utilisée empiriquement contre la malaria.

L'arsenic avait fait son tour du monde et de pathologie et il en était aux tropiques, entre les mains de

Thomas, sous la forme d'atoxyl, à s'opposer à la maladie du sommeil, quand l'idée vint à Salmon de rechercher s'il n'aurait pas quelque influence sur le spirille de la syphilis que Schaudinn venait de découvrir et d'apparenter aux trypanosomes.

Les syphilitiques avaient, depuis longtemps déjà, bénéficié de l'action reconstituante des composés arsenicaux opposée à la dépression produite par la maladie et par les longs traitements mercuriels. Dès 1839, Donovan composa une liqueur qui associait l'arsenic au biiodure de mercure et à l'iodure de potassium. On envoyait déjà vers cette époque les syphilitiques à certaines eaux minérales arsénicales qui permettaient d'élever sensiblement les doses de mercure dans le traitement des formes graves Ricord associait à l'iodure de mercure l'iodure d'arsenic.

Malgré ces heureuses tentatives, l'arsenic ne s'employa plus dans la syphilis jusqu'à la découverte de l'acide cacodylique et de l'arrhénal dont le professeur Gautier vanta les effets sur les accidents secondaires et tertiaires. M. Brocq retira de bons résultats de divers produits d'association arsenico-mercurielle : le cacodylate de mercure, le cacodylate iodohydrargyrique. En 1904, le salicylarsinate de mercure, découvert autrefois par Béchamp, revint d'Allemagne sous le nom d'énésol et eut une certaine vogue.

Mais il fallut le détour des essais tentés sur les trypanosomes pour que l'arsenic vînt prendre dans la thérapeutique de la syphilis le rang qu'il occupe maintenant.

IV. — De l'atoxyl au 606

Dans la maladie du sommeil, on avait donné 30 centigrammes en injections tous les deux ou trois jours; contre le tréponème très résistant, il fallut 50 et 80 centigrammes pour obtenir un résultat. Il y eut quelques succès et de nombreux et très graves accidents, des cécités complètes, des morts; ce qui ne surprend plus depuis qu'il a été démontré que les faibles doses de 5 à 10 centigrammes suffisent à déterminer des accidents oculaires.

Bien que l'atoxyl ne méritât pas l'épithète de « spécifique de la vérole » que lui décerna Salmon, il donna des preuves indéniables de son action sur les lésions syphilitiques, et devint le point de départ des travaux qui ont abouti à la synthèse de deux tréponèmicides puissants : les benzosulfoneparaaminophenylarsinate de soude, ou hectine de Mouneyrat, étudiée cliniquement par Balzer, et le dioxidiamidoarsenobenzol, ou 606 d'Erhlich, dont l'étude clinique expérimentale a été faite par Hata dans la spirillose des poules et la syphilis du lapin.

Partant de l'atoxyl il s'agissait d'exalter son activité antisyphilitique et de lui faire perdre sa toxicité.

L'hectine. — M. Mouneyrat détermina que le rôle essentiel joué par l'atome d'arsenic dans la molécule d'atoxyl est bien secondé par l'aniline, dont le noyau aminogène renforce l'action adjuvante du noyau benzène.

Il chercha par des groupements nouveaux à porter à son maximum l'action tréponèmicide, mais il n'empêcha pas la toxicité de monter parallèlement.

Il demanda la solution du problème à l'expérimentation, cherchant à saisir le procédé mis en œuvre par l'économie pour rendre inoffensifs des corps toxiques comme la benzine et l'aniline.

Injectés à des animaux à sang chaud, ces produits sont oxydés, deviennent des oxydriles phénoliques. Par l'intermédiaire obligé de cet oxydrile, les deux principaux antitoxiques chimiques de l'organisme, acide glycuronique et sulfate acide de potasse s'unissent aux noyaux aromatiques, facteurs d'activité mais aussi de toxicité, et les entraînent dans des combinaisons inoffensives.

Pour d'autres corps, aux groupements fonctionnels différents, la combinaison dernière change, mais le mécanisme est le même, celui de l'immunité.

M. Mouneyrat s'est attaché à l'étude des combinaisons sulfoniques et phénylsulfoniques dans lesquelles les corps animés perdent leur action néfaste, et il a donné les hectines, dont les sels de mercure sont les hectargyres. L'hectine est peu nocive pour la vision; on reconnaît qu'elle détruit les spirochètes, stimule l'immunisation, se localise dans les muscles et dans la peau dont elle guérit rapidement les lésions. Actuellement elle est indiquée dans les cas où les autres arsenicaux sont mal supportés et où il faut relever l'état général.

Théories biochimiques. — Peut-on savoir ce qu'il

advient d'un médicament lancé dans l'organisme contre un parasite?

A ce sujet, Erhlich émet une hypothèse qui schématise les choses à la manière des chimistes traitant des systèmes géométriques des formules de constitution.

Pour lui, la molécule vivante, du parasite et de l'organisme est constituée par un groupement ou noyau central et par des prolongements latéraux ou récepteurs chimiques, chimiocepteurs, doués d'une affinité générale du parasite pour une série chimique et d'affinités spéciales à chacun d'eux pour tels produits de cette série. D'autre part, la molécule d'un produit toxique est constituée par un groupement central et par une chaîne latérale qui est attirée par les chimiocepteurs de certain parasite.

De sorte qu'il est nécessaire, pour atteindre celui-ci, de porter à son contact une substance déterminée capable de fixer et partant de neutraliser ses chimiocepteurs. Pour les spirilles les substances actives sont prises parmi les couleurs de la série azotée, les arsenicaux, les dérivés du triphénylméthane.

Si toutes les affinités du parasite arrivent à être satisfaites, ses chimiocepteurs étant tous saturés, une nouvelle dose de la substance expérimentée sera fixée par les chimiocepteurs de l'organisme, produisant l'organotropisme; l'action thérapeutique dépassée, il y aura intoxication. Certains corps produiraient d'emblée cet effet; par exemple l'atoxyl, dont l'influence neurotrope prime l'action sur le parasite chez certaines personnes à susceptibilité spéciale. Ehrlich croit pouvoir affirmer que les autres arse-

nicaux arrivent au même résultat si on les administre à petites doses; ces petites doses donnent de l'anaphylaxie qui hypersensibilise l'organisme dont l'affinité pour l'arsenic s'accroît, tandis que de son côté, le parasite s'accoutume, diminue sa réceptivité et devient arsenorésistant.

De ces vues il concluait à la nécessité de trouver un médicament qui se fixât électivement sur le parasite, et de l'employer à haute dose pour obtenir la stérilisation massive de l'organisme.

Levaditi apporte à cette question la réponse que lui a dictée une expérimentation rigoureuse.

Il pense que le médicament agit par l'intermédiaire de l'organisme, dont il provoque les réactions de défense.

Les composés arsenicaux à structure complexe comme l'atoxyl et l'acétylarsanil sont réduits par les organes en un produit qui s'unit à la matière protoplasmique en une toxalbumine arséniée antiparasitaire. Levaditi a obtenu par réduction de l'atoxyl par le foie, le trypanotoxyl. A ce trypanolyseur pris pour type des toxalbumines arséniées il a reconnu comme caractère d'être toxique pour les trypanosomes non arsénorésistants à la condition qu'il n'ait pas été fixé par les cellules de l'organisme qui lui ont fourni son noyau protéique, ou qu'il n'ait pas subi l'action de la chaleur, qui coagule les matières albuminoïdes et abandonne un arsenic incapable de se fixer sur les trypanosomes.

Il y aurait donc tout d'abord organotropisme suivi d'élaboration d'une toxalbumine arseniée qui possède seule une action parasitotrope. Dans la lutte

contre le microbe l'organisme n'est pas une scène indifférente à la merci d'un échec thérapeutique qui lui renvoie en toxicité l'activité du médicament. Ehrlich est revenu dernièrement sur ce sujet et il a exprimé une idée très rapprochée de celle de Levaditi quand il dit : « J'estime que l'action du salvarsan n'est pas directe, mais indirecte, et que pour se produire un troisième facteur est nécessaire, ce facteur doit se trouver dans les liquides de l'organisme. Dans un tube à essai les spirochètes peuvent fixer le salvarsan, mais ils ne sont pas tués, la destruction n'est complète que dans le corps humain. »

Donc, que ce soit par ses liquides ou par ses cellules, l'organisme intervient dès l'abord; il transforme la substance chimique en un produit qui trouve dans son état d'assimilation sa vertu thérapeutique.

Le 606. — Ehrlich fit ses premiers travaux avec les couleurs de la série azotée. Elles lui permirent de suivre objectivement leur fixation; mais ces colorants avaient moins d'affinité pour le parasite que pour l'organisme; il les abandonna pour les arsenicaux. En partant de l'atoxyl il chercha « un moyen de combiner les homologues et les dérivés les plus divers de ce produit, expérimenta la valeur de chacun, et, prenant pour bases les résultats ainsi obtenus, essaya de produire des corps possédant des qualités thérapeutiques de plus en plus parfaites. »

Parmi les arsenicaux il fit la part de ceux qui renferment le métalloïde à l'état de molécule trivalente, parce que leur action spirillocide est égalée

par leur toxicité. Les composés pentavalents lui parurent les seuls utilisables; ils sont moins toxiques et plus ou moins actifs. Son premier pas fut la synthèse de l'arsenophenylglycine ou spirarsyl, qui fut essayé par Alt dans le traitement de la syphilis humaine avec un certain succès malheureusement entaché de quelques accidents hépatiques graves. Ehrlich trouva que le rendement thérapeutique était fonction de certaines conditions de nature et de position des radicaux dans la formule de constitution. Il réalisa une série de combinaisons dont la 592e, le dioxidiamidoarsenobenzol, agissait parfaitement, mais était encore toxique et d'une manipulation difficile; de tous ses sels le dichlorhydrate, 606e synthèse, parut le plus actif et le moins toxique. Diverses purifications ont abouti à des types de séries différentes, l'Idéal, l'Hyperdéal et l'Optimal, puis à un type unique dénommé salvarsan, poudre jaune acide, s'agglomérant au contact de l'eau, conservée dans des ampoules scellées remplies d'azote, soluble dans l'eau chaude et le sérum physiologique.

Ce descendant de l'atoxyl, de macabre mémoire, s'annonçant un beau jour en manchette d'un journal d'information, fut reçu froidement en France, où on avait encore tout frais le souvenir de proclamations semblables en tous points d'une therapia sterilisans magna de la tuberculose lancées à plusieurs reprises dans la grande presse, corsées d'initiales aussi étranges que le nombre 606 et appuyées pareillement de noms illustres de l'Allemagne savante. Quelques médecins se rendirent au pays de la merveille et ils en revinrent conquis. Certains de ceux

qui n'avaient pas bougé gardèrent leur première impression hostile; d'autres, sur la foi des premiers, expérimentèrent. Il se fit une analyse sérieuse des faits observés, également éloignée des emballements et des méfiances systématiques. Le calme revint.

CHAPITRE II

Modes d'administration. Procédés de préparation et d'injection.

La recherche du meilleur mode d'administration et de la meilleure technique a résulté d'une mise au point patiente.

On a cherché, à cause de certaines difficultés d'application des injections, si on ne pouvait pas faire bénéficier du salvarsan certains malades en le donnant par la bouche à la dose de 40 à 50 centigrammes en pilules. L'action sur l'état général fut satisfaisant, mais les lésions syphilitiques ne cédèrent pas du tout.

On pourrait en dire autant du 606 en lavements.

La voie hypodermique, d'abord employée, a été vite rejetée : le médicament, très caustique pour le tissu cellulaire et la peau, produisait des escarrifications étendues.

On accorde aux injections intramusculaires les avantages d'être faciles à pratiquer et de tenir le malade sous l'influence du médicament pendant sa lente élimination; mais elles produisaient des sphacèles et des kystes qui arrivaient plus ou moins tard à

s'ouvrir et à mettre en liberté un produit de constitution chimique modifiée qui provoquait une intoxication. De plus, elles étaient extrêmement douloureuses et ce, pendant plusieurs jours, de sorte que, d'une injection à la suivante, les malades étaient à un supplice continuel. On a d'ailleurs cherché vainement à rendre les injections moins pénibles par l'addition de cocaïne; l'emploi de suspensions huileuses, actuellement très étudié, semble donner de bons résultats; il serait précieux pour le traitement des malades pusillanimes qui redoutent l'intraveineuse.

Dans l'hypoderme et dans les muscles on a injecté les préparations neutre insoluble, acide et alcalines solubles.

Du 606 *au* 914. — Le 606 était un sel acide de l'arsenobenzol. Sa préparation Idéal était insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool. L'Hyperidéal et le salvarsan donnèrent avec l'eau une solution acide injectable, mais douloureuse en raison de son acidité. Sa neutralisation par la soude produisait un corps qui n'était plus un dichlorhydrate, son acide chlorhydrique s'étant combiné à la soude, mais une base neutre en un précipité jaune serin dense. Cette base était insoluble dans l'eau et l'arsenobenzol restait en suspension; on devait redissoudre la base par une solution alcaline pour obtenir finalement une solution jaune d'or très limpide.

Cette belle liqueur jaune d'or était le fruit de la longue préparation qui préludait à l'injection.

Il fallait une mise en scène presque évocatrice des temps prestigieux de l'alchimie, avec des appareils

à distiller en verre, les ballons, les mortiers, etc..., où s'opéraient ces arcanes dernier cri sous les regards tendus des assistants et de l'opérateur penchés pour saisir la transformation en or purificateur.

Les spécialistes n'hésitèrent pas à s'initier à ces manipulations ardues et c'est au perfectionnement de la préparation du 606 qu'on doit de pouvoir l'introduire dans les veines. Dubot et Fraenkel avaient eu de mauvais résultats de l'essai des solutions acides. Il ne fallait pas songer aux préparations neutres insolubles.

M. Ravaut a montré que l'arsenobenzol en solution acide ajouté à du sérum sanguin se précipite et se redissout en milieu très nettement alcalin. L'alcalinité du sang neutralise l'acidité de la solution et agit comme la soude dans la préparation des sels neutres insolubles; elle précipite l'arsenobenzol à l'état de base insoluble.

On ne peut donc employer qu'une solution alcaline. Mais si la solution n'est pas suffisamment alcaline, elle produit des thromboses veineuses et, de plus, les solutions de soude sont hémolysantes, en proportion de leur teneur en alcali. En conséquence, il convient d'étendre la solution à 200 centimètres cubes pour respecter l'isotonie.

Les préparations hyperalcalines ont permis d'abandonner les solutions acides et l'injection intramusculaire pour l'intra-veineuse isotonique plus simple, plus active et sans danger lorsqu'elle est suffisamment alcaline.

Pour la préparation du médicament il faut encore un outillage spécial, et une technique un peu com-

pliquée, témoin celle qui, au début, avait les préférences d'Ehrlich.

« On pèse 50 centigrammes du produit que l'on introduit dans une éprouvette graduée stérilisée. On ajoute d'abord environ 5 centimètres cubes d'alcool méthylique puis 5 centimètres cubes d'eau; on agite avec une baguette de verre. Quand la dissolution est presque complète, on verse la partie dissoute dans une éprouvette graduée. On ajoute pour dissoudre le reste un peu d'eau et 4 centimètres cubes de solution normale de soude; on agite avec une baguette de verre, le précipité se redissout complètement. La quantité de soude que j'ai indiquée est en réalité un peu supérieure à la quantité nécessaire; je l'ai fait à dessein, pour que l'on obtienne une dissolution aussi rapide que possible, ce qui est d'une certaine importance à cause de la facilité d'oxydation du produit. L'on ajoute alors goutte par goutte, en agitant continuellement le liquide, une solution très étendue d'acide acétique jusqu'à ce qu'il se forme de petits flocons difficilement solubles; on verse de nouveau une goutte de solution de soude, le mélange redevient complètement limpide. On ajoute enfin de l'eau stérilisée jusqu'au volume désiré. »

C'était compliqué.

M. Ravaut simplifia beaucoup le procédé.

Il dissolvait le salvarsan dans de l'eau distillée ou du sérum en se servant d'un flacon spécial à base élargie et à ouverture étroite laissant peu d'accès aux impuretés de l'air et à son contact oxydant qui produit un dérivé excessivement neurotropique. Après chauffage et dissolution il ajoutait la lessive

de soude à la dose minima pour obtenir la limpidité de la solution. Il versait ensuite le flacon dans un ballon de 200 centimètres cubes de sérum physiologique tiède.

Ce procédé constituait déjà un progrès sur ceux qui nécessitaient des mortiers, des flacons à large ouverture, des éprouvettes; mais il était encore bon d'acquérir les notions de temps, d'agitation et de chauffage exactement nécessaires.

Il restait à débarrasser le liquide des grumeaux et des corps étrangers qui pouvaient s'y trouver. Cela s'obtenait par filtration sur papier stérilisé.

L'instrumentation fut un peu compliquée au début; on se souciait surtout d'éviter le contact très douloureux du salvarsan avec le tissu périveineux et on construisait des appareils qui permettaient de faire une injection d'essai avec du sérum qui montrait que l'aiguille était bien dans la veine, et de laver l'aiguille à la fin de l'injection pour qu'elle n'entraînât pas de liquide dans le trajet. M. Ravaut n'employait plus qu'un ballon dont le fond se terminait en tube à robinet, sur lequel se glissait un tube de caoutchouc un peu long entrecoupé de regards en verre et terminé par un embout en verre sur lequel s'adaptait l'aiguille. Le ballon était bouché, et son bouchon de caoutchouc était traversé par un tube de verre sur lequel on ajustait une soufflerie de thermocautère.

Les données des auteurs et d'Ehrlich lui-même ont beaucoup varié en ce qui concerne la quantité des produits à injecter, le nombre et le rapprochement des injections.

En vertu du principe de la therapia sterilisans magna, on crut, au début, qu'une dose massive obtiendrait la guérison. Cette injection faite, on attendit les résultats; les accidents reparurent. On en fit une seconde, puis une troisième, et finalement on s'accorda sur le principe de la répétition des doses.

Les premiers envois d'Ehrlich avaient été de 30, 40, 45 centigrammes, les suivants furent de 50 et 60 centigrammes. En général on mit la première dose à 30 ou 35, la seconde à 50, la troisième à 60. En trois piqûres espacées de huit jours, la réaction de Wassermann devenait négative.

Les recherches avaient été guidées par l'observation de l'activité et de la toxicité du médicament et de certains phénomènes comme l'arsénorésistance qui diminue la dose active chez les individus déjà traités par l'hectine ou le 606, comme la réaction de Herxheimer, poussée congestive autour des éléments éruptifs due à l'insuffisance des doses, comme les accidents assez nombreux qui ont été signalés.

Le 606 ne fut pas toujours inoffensif; il produisit des manifestations générales qui firent craindre pour la vie des malades; il y eut des morts. On publia des observations de troubles graves du système nerveux, des appareils de la vision et de l'audition; il fallut reconnaître que le salvarsan pouvait être nocif, soit du fait d'une erreur de technique, soit parce qu'il exerçait son action toxique sur des individus porteurs de lésions anciennes syphilitiques ou non, qui mettaient certains de leurs organes en état d'insuffisance fonctionnelle.

Ehrlich estimait que le 606 réalisait un optima

qu'il était inutile de chercher à modifier, les efforts devant se porter plutôt sur la technique. De fait, celle-ci était d'une telle difficulté que seuls les médecins spécialistes, familiarisés avec ses manipulations délicates, pouvaient l'aborder. Et ainsi elle restreignait la portée de la nouvelle méthode et empêchait le 606 de poursuivre la syphilis dans son extrême diffusion.

Nous avons vu que la toxicité du médicament entrait en compte dans les difficultés de la pratique au même titre que son acidité et sa faible solubilité; autant de difficultés auxquelles Ehrlich donna une solution définitive.

Il avait constaté, il y a quelques années, qu'on pouvait obtenir par condensation de matières organiques contenant un aminogène avec le formaldehydsulfoxylate de soude des produits très solubles et qui ne subissent plus aussi facilement l'oxydation. Il appliqua cette réaction au salvarsan, qui contient deux groupes aminogènes, et obtint le néosalvarsan, substance neutre, non toxique, facilement soluble dans l'eau froide et douée d'un organotropisme faible. Le néosalvarsan se chiffre 914 dans la série des synthèses d'Ehrlich; avec lui il n'est plus besoin de sérum physiologique, ni de soude.

Sa toxicité moindre permet d'augmenter les doses jusqu'à 90 centimètres cubes. Ce n'est pas encore du reste la stérilisation en une seule fois; il faut répéter les doses pour qu'elles se prolongent, à la seule condition qu'il ne se produise rien d'anormal et qu'on laisse entre elles les 6 ou 7 jours nécessaires à l'élimination.

On voit par toute l'heureuse série de ces modifications dans la méthode primitive, comme Ehrlich a été bien inspiré de ne pas s'en tenir à sa première appréciation du 606, et de remettre son ouvrage sur le métier pour le fouiller encore. Peut-être ne lui a-t-il pas donné tout son fini, mais au moins il a écarté de grosses difficultés et précisé des détails essentiels. On devra à la simplification de la technique, objet d'intéressantes recherches, de celles de Ravaut en particulier, de combattre efficacement ce mal que ne contiennent point les limites des villes et dont les nations ne pourraient plus, comme autrefois, se renvoyer le nom de l'une à l'autre comme un reproche.

CHAPITRE III

La Méthode de Ravaut.

La supériorité du 914, la simplicité nouvelle des manipulations, l'expérience complétée des réactions, n'évitèrent pas tous les accidents.

Trois facteurs de la méthode, la technique, le médicament, le malade, furent tour à tour incriminés. M. Ravaut a étudié la technique, l'a débarrassée de ses tares : le sérum, la complication des appareils, la lenteur de l'injection, et en a fait le procédé le plus simple, celui qui comporte le moins de risques.

Il a supprimé le chlorure de sodium, après avoir vu qu'il précipite le salvarsan. Dans les anciennes méthodes, le sel était destiné à maintenir l'isotonie des solutions; Ravaut a donc été amené à rechercher à quel taux les solutions de néosalvarsan dans l'eau pure retrouvent l'isotonie. Par tâtonnement, il est arrivé à établir que le volume de l'eau devait être de 10 centimètres cubes au maximum pour 75 à 90 centigrammes de 914, et du même coup il diminuait singulièrement le risque des impuretés microbiennes, chimiques de l'eau auxquelles on avait imputé des accidents. Au début, il n'avait employé scrupuleusement que de l'eau distillée le matin même de

l'injection et soigneusement conservée dans des ampoules en verre spécial. Puis il essaya celle du commerce conservée dans du verre ordinaire; il n'eut pas d'accident. Il fit alors les essais suivants : « A la fin du mois de février 1913, j'ai fait préparer plusieurs séries d'ampoules de verre contenant environ 8 centimètres cubes d'eau. Le verre était du bon verre ordinaire et l'eau avait été distillée dans des appareils ordinaires. A partir du 1er mars 1913, ces ampoules ont été mises dans une armoire à l'abri du jour et à la température du laboratoire. Quatre mois après, elles ont été mises à l'étuve à 37° et conservées deux mois à cette température.

« Le 1er septembre 1913 nous avons commencé à utiliser ces ampoules dans la préparation des injections du néosalvarsan en solutions concentrées. J'ai varié les expériences autant que possible, pour comparer les résultats obtenus avec cette eau préparée depuis longtemps et de l'eau fraîchement distillée. Je n'ai observé aucune différence et les malades n'ont présenté aucune réaction.

« J'en conclus donc qu'avec la technique des injections concentrées, le rôle de l'eau me paraît supprimé, et qu'il est possible d'utiliser sans aucun inconvénient des eaux préparées depuis plusieurs mois et conservées dans du verre ordinaire. Le médecin pourra désormais garder chez lui pendant plusieurs mois des doses de néosalvarsan et d'eau bien préparée et s'en servir en toute sécurité. Le médecin colonial pourra emporter avec lui, sous les climats les plus chauds, des ampoules bien préparées depuis longtemps et les ouvrir en toute confiance, car celles

que j'ai utilisées avaient été maintenues pendant quatre mois à la température ordinaire et pendant deux mois à l'étuve à 37°.

« Ainsi me paraît donc maintenant tout à fait résolue cette question de l'eau qui pendant plusieurs années a soulevé de longues discussions et fait naître tant d'hypothèses contradictoires. »

Quant à la quantité d'eau nécessaire, M. Ravaut l'a réduite à 8 et même 5 centimètres cubes, après avoir constaté que les malades toléraient bien les solutions concentrées.

« Comme la solution du néosalvarsan doit être faite au moment même de l'injection, en raison de sa décomposition rapide au contact de l'air, la solution est préparée au lit du malade.

« La dissolution peut être faite dans un flacon quelconque ou mieux, dans un flacon spécial de capacité suffisante contenant d'avance le néosalvarsan et rempli avec de l'azote. En y ajoutant doucement l'eau, le gaz est déplacé et la solution se fait à l'abri de l'air. Pour l'aspirer dans la seringue, je me sers d'un tube spécial que j'ai fait faire et qui aspire et filtre en même temps la solution grâce à un petit tampon d'ouate hydrophile qui en obstrue la lumière. Bien que grossière, cette filtration est nécessaire pour empêcher l'ascension dans la seringue d'un débris de verre, d'une poussière quelconque ou d'une particule de sel non fondu. Puis au moyen d'une seringue de 10 centimètres, l'injection est pratiquée comme d'habitude dans une veine du bras. »

« Ce nouveau procédé de technique a l'avantage de diminuer considérablement le rôle des impuretés

qui se trouvent dans l'eau, de ne pas nécessiter l'emploi de chlorure de sodium qui altère le salvarsan, de simplifier l'instrumentation, d'éviter les tubes et raccords en caoutchouc. » Ce dernier point s'imposait, semble-t-il, pour la raison simple qu'il est essentiel que les conduits intermédiaires au récipient de la solution et à la veine soient réduits pour que soit insignifiante la quantité perdue du médicament, d'autant plus précieux qu'il est plus concentré. La question de la durée de l'opération, importante à cause de la facilité d'oxydation du 914, est naturellement résolue; la simplicité de la préparation et de l'injection fait gagner du temps. Il faut une minute et demie pour préparer le médicament et l'injecter.

En somme, voilà une méthode extrêmement simple et pratique; et les menus changements de détails que nous allons donner, fondés uniquement sur des raisons de commodité personnelle, n'ont pas la prétention d'y changer rien d'essentiel; mais nous les avons employés plutôt comme un essai d'adaptation aux situations les plus dénuées.

Par exemple, nous avons pensé à remplacer l'aspirateur filtre de verre par un simple tube de caoutchouc contenant un petit tampon de gaze. Nous y avons trouvé les avantages suivants : le tube de caoutchouc, pourvu qu'il soit choisi adapté à l'embout le moins gros, suffira même si les embouts des seringues n'ont pas la même grosseur. Il n'en serait pas de même du tube de verre. En cherchant à adapter celui-ci, on peut le briser ou briser l'embout de la seringue. Et alors on ne trouvera pas tout de suite

un autre tube ou une autre seringue. On trouvera partout un bout de caoutchouc facile à nettoyer et à stériliser.

A défaut de l'ampoule du néosalvarsan à 10 centimètres cubes, on peut procéder de la façon suivante, qui permet un dosage parfait : dans un flacon Borel on verse 5 centimètres cubes d'eau, on y ajoute doucement la poudre et on aspire la solution; cinq autres centimètres cubes d'eau versés dans le flacon entraînent ce qui pourrait y rester de néosalvarsan, on les aspire encore. De cette façon, il ne reste plus dans le flacon, une quantité dosable du médicament. Si l'on veut faire plusieurs injections de suite, il suffit d'avoir des boulettes d'ouate filtrante stérilisées dans un tube à essai et de l'eau distillée stérile, en quantité suffisante pour rincer seringue, tube, et flacon Borel. Il ne serait nécessaire de procéder à une nouvelle stérilisation que si l'on avait aspiré du sang dans la seringue en faisant l'injection.

Bien que le manuel opératoire soit le même que pour toute injection intraveineuse, certains détails demandent à en être précisés; ils ont de l'importance à cause du danger spécial qu'il y a ici à pousser ou à laisser du liquide dans le tissu périveineux.

L'aiguille doit être relativement fine et doit avoir un biseau soigné; il doit être court afin qu'il n'aille pas léser la paroi veineuse opposée, ni traverser la veine de part en part; de coupe rectiligne, c'est-à-dire que son extrémité large ne forme pas talon qui accroche la peau et force à une impulsion qui dépasse le but. A défaut de grosse veine visible, on choisit au toucher celle qui est la plus gonflée et avant de

piquer on tend la peau en aval, pour fixer la veine. Quand l'écoulement de quelques gouttes ou d'un filet de sang a montré qu'on est dans la veine, on la cathétérise sur quelques millimètres « comme un trocard pénètre dans sa canule », suivant la démonstration de Miliau. Une fois l'injection finie, on a recommandé d'attendre, avant d'enlever l'aiguille, que le cours du sang ait lavé la veine, et, toujours en laissant l'aiguille en place, de comprimer le membre; de la sorte quelques gouttes de sang s'écoulent par l'aiguille en la dépouillant du résidu de l'injection; on enlève alors l'aiguille, qui ne peut plus entraîner de néosalvarsan à sa suite dans le trajet.

Dégagée des nombreuses causes d'erreurs qui la rendaient difficile, l'observation des phénomènes consécutifs a gagné en netteté et a heureusement influé sur la direction du traitement.

A ce sujet, le chapitre des déductions pratiques de la communication de M. Ravaut est à citer en entier.

« En principe, nous admettons que le traitement par le néosalvarsan a été décidé chez un malade, voyons comment l'on peut se rendre compte si le médicament est bien ou mal toléré.

« Chez un adulte normal ne présentant pas de tare, la première injection est faite à la dose de 0.45 centigrammes. S'il est trop jeune ou trop vieux, taré, peu résistant, cette quantité est diminuée. Nous savons maintenant que cette première dose, si le malade présente des lésions en activité et n'a pas subi un traitement mercuriel récent, détermine ordinairement une réaction fébrile plus ou moins

intense avec céphalée, nausées et parfois vomissements. Cette réaction doit durer tout au plus vingt-quatre heures. Il est possible de l'éviter en injectant au préalable une petite dose de mercure; quatre piqûres de biiodure, ou mieux quatre injections intraveineuses de cyanure de mercure à 0 gr. 01 suffisent. Si ces réactions ont disparu le lendemain, on pratiquera, huit jours après, une seconde injection de 0.60 centigrammes. Cette seconde injection ne doit s'accompagner d'aucun phénomène morbide et dix heures après la température doit descendre au-dessous de 37°. S'il en est ainsi, on procédera huit jours après à une troisième injection à 0.75 centigrammes; si elle est bien tolérée, une quatrième de 0.90 huit jours après. Selon les opinions, l'on pourra continuer les injections, mais à partir de ce moment nous n'osons pas dépasser la dose de 0.90.

« Entre chaque injection les malades ne doivent présenter aucun phénomène morbide; ceux qui supportent bien le médicament doivent accuser une augmentation de l'appétit, présentent une élévation du poids et un faciès coloré. Comme l'a dit Jacquet, ils doivent ressentir l'action eutrophique du médicament.

« Toute exception à cette règle doit attirer l'attention du médecin. La seconde injection peut quelquefois s'accompagner de fièvre.

« Ou bien la réaction fébrile sera moins forte que la première, malgré l'augmentation de la dose, et le malade ne ressentira que des phénomènes subjectifs légers : dans ce cas, il s'agit d'une réaction déterminée par la destruction des spirochètes, et la

fièvre est due à une action insuffisante de la première dose, et l'on est en présence d'une syphilis ultra-virulente.

« Ou bien la réaction fébrile est plus forte que la première fois et le malade accuse des phénomènes subjectifs plus intenses que la première fois (céphalée, nausées, courbature, etc.) : dans ce cas, il s'agit presque toujours d'une réaction du système nerveux. Aux injections suivantes, les mêmes questions se poseront. Quelquefois (5 fois sur 191 injections), vingt-quatre à quarante-huit heures après la première injection, qu'elle ait ou n'ait pas été fébrile, nous avons observé une réaction tardive avec congestion de la face, nausées et vomissements. Cette réaction a duré vingt-quatre heures et s'est effacée sans laisser de traces. Nous l'avons attribuée à un effet toxique du médicament qui a pu être décomposé du fait d'un état humoral spécial. Chez ces malades nous avons néanmoins recommencé l'injection huit jours après, mais à dose plus faible que la première fois : il ne s'est produit aucun accident et nous avons pu aux injections suivantes atteindre la dose primitive, puis la dépasser, sans observer le moindre accident.

« Nous voyons donc en somme que le néosalvarsan doit être manié avec une grande prudence et qu'il est nécessaire, pour apprécier la tolérance du malade, de rechercher surtout les réactions fébriles, les phénomènes gastro-intestinaux, l'élimination urinaire et surtout la céphalée. A l'hôpital ou dans une maison de santé nous faisons prendre la température toutes les trois heures pendant les vingt-quatre premières

heures qui suivent l'injection. En ville cette observation est plus difficile, mais cependant le malade peut toujours rechercher sa température trois ou quatre fois dans les vingt-quatre heures et cette indication est à la rigueur suffisante. Nous venons de voir à quels signes nous pouvons reconnaître si une injection est bien ou mal tolérée, il nous reste à dire ce que doit faire le médecin dans telle ou telle circonstance.

« Si à la seconde injection ou à une des suivantes, la température est plus élevée qu'à l'injection précédente, ou s'il apparaît des phénomènes que n'avaient pas déterminés les injections précédentes, nous n'augmentons pas la dose et même nous la diminuons.

« Dans ces conditions nous pratiquons la ponction lombaire et nous avons pu ainsi constater que ces réactions étaient dues la plupart du temps à des lésions du système nerveux.

« Il s'agit alors de malades qui, en raison de leurs lésions nerveuses antérieures, supportent mal le médicament. Dans la suite il sera nécessaire de pratiquer de nouvelles ponctions lombaires, seule façon d'apprécier l'état du système nerveux d'un syphilitique qui ne présente pas de signes cliniques. La ponction lombaire devient un guide thérapeutique de la plus haute importance, car le traitement doit être aussi longtemps poursuivi que persistent les réactions du liquide céphalorachidien. En se laissant guider par les réactions que nous venons d'étudier, le médecin saura trouver en elles des points de repère absolument nécessaires, car avec chaque

malade les indications thérapeutiques sont différentes. Il est néanmoins des règles qu'il faut toujours avoir présentes à l'esprit et nous les résumerons en ces quelques préceptes :

« 1° Commencer le traitement par une faible dose;

« 2° Mettre au moins huit jours d'intervalle entre chaque injection;

« 3° Si les injections sont bien tolérées, augmenter progressivement les doses. Même chez les malades dont la tolérance est parfaite, nous n'osons pas dépasser celle de 0.90;

« 4° A part la première injection, qui peut parfois déterminer de la fièvre, des nausées, etc., les autres injections doivent être apyrétiques;

« 5° Si à une injection se manifestent des signes d'intolérance et qu'au bout de huit jours ces signes ont disparu, on pourra pratiquer l'injection suivante, mais sans augmenter la dose. Si au bout de huit jours, les signes persistent encore, il sera prudent de diminuer la dose ou de reculer la date de l'injection jusqu'à la disparition de ces signes. Si les injections suivantes sont bien supportées, on pourra recommencer à augmenter les doses;

« 6° Il sera prudent de cesser le traitement par le néosalvarsan et de recourir au mercure si les signes d'intolérance se reproduisent malgré la diminution des doses.

« Le médecin devra toujours se rappeler qu'il emploie un médicament très actif, suscitant dans certaines conditions bien connues maintenant, des réactions parfois très violentes. Avec l'emploi des solutions très concentrées, il doit savoir que ces

réactions ne dépendent plus d'une question matérielle de technique. C'est dans l'état de son malade, dans la mauvaise appréciation des doses qu'il devra en rechercher les causes. Un traitement bien suivi ne doit pas produire de réaction. Aussi, pour les éviter, le médecin doit-il aussi complètement que possible, établir, par tous les moyens d'investigation que la clinique et le laboratoire mettent à sa disposition, le bilan pathologique de son malade, et en tenir le plus grand compte dans la direction de son traitement. »

DEUXIÈME PARTIE

Expériences et Observations personnelles.

Le néosalvarsan a pris rang dans la pratique non pas seulement de la syphilithérapie spécialisée, mais aussi de la médecine générale à laquelle la syphilis fournit en abondance les lésions les plus diverses. Depuis les communications de Ravaut en mars 1913, M. le Professeur Le Damany a fait bénéficier de la méthode d'Erhlich cinq des malades de son service de clinique médicale.

L'intérêt de ces observations réside dans ce fait qu'une amélioration sensible ou même une résolution complète des symptômes pénibles ont suivi les injections de néosalvarsan, dans des cas assez souvent rebelles au traitement mercuriel ou ioduré.

Il s'y trouve même un exemple assez frappant par la disparition des phénomènes douloureux dus à une aortite syphilitique et par la guérison d'aphtes chroniques rebelles à tout traitement local. La simplicité de la technique de Ravaut a permis d'appliquer à ces malades la méthode d'Ehrlich aussi aisé-

ment que se fussent pratiquées des injections intraveineuses quelconques.

Observation n° 1.

F.., retraité militaire, 47 ans, célibataire.

Antécédents héréditaires. — Père mort de typhoïde à 29 ans; mère morte à la suite de rhumatismes.

Antécédents personnels. — Dans son jeune âge, a eu une scarlatine et une fièvre typhoïde. Étant aux colonies, a eu la fièvre paludéenne et la dysenterie.

Histoire de la maladie. — Il y a dix jours, brusquement, cet homme tomba dans la rue; il se releva sans y faire trop attention; mais les chutes se renouvelèrent, les genoux manquant sous lui. Les forces du membre supérieur déclinèrent également.

Actuellement, 19 mars, il présente l'abolition des réflexes achilléens, rotulien, crémastérien, abdominal, du réflexe d'extension au membre supérieur. On ne trouve pas le signe d'Argyll Robertson; celui de Romberg est impossible à rechercher. Des macules cicatricielles de surfaces petites et à peu près égales sont disséminées sur tout le corps. — Alcoolisme et syphilis probable.

Le 28 mars, — On pratique la ponction lombaire. On décèle l'albumine dans le liquide. Pas d'éléments cellulaïres.

Le 31 mars. — On fait une prise de sang pour la Wassermann-réaction. — La force musculaire est de 5 kilos pour chaque main.

Le 8 avril. — On injecte 30 centigrammes de néosalvarsan, sans incident consécutif. 37.2. Maxima.

Le 15 avril. — On injecte 45 centigrammes. 37.4 à une heure le lendemain.

Le 22 avril. — On injecte 60 centigrammes. — Hypothermie.

Le 29 avril. — On injecte 75 centigrammes. 37.6 à 19 heures, puis hypothermie.

Le 6 mai. — On injecte 90 centigrammes. 37.2 à 22 heures, légère céphalée, agitation.

Le 14 mai. — On injecte 90 centigrammes. 37 à 19 heures et rien.

Le 20 mai. — On injecte 90 centigrammes. 36.8. Maxima.

Le 27 mai. — On injecte 90 centigrammes. 37.3. Maxima.

Le 4 juin. — On injecte 90 centigrammes. 36.8. Rien à signaler.

Le malade a recouvré très vite les forces nécessaires à la marche et il peut se servir de ses mains. Il lui est encore difficile de descendre un escalier; il ne peut s'accroupir. Le dynamomètre indique 16 kilos à droite, 9 à gauche. Le malade sort le 23 août, exécutant assez facilement les mouvements habituels. Les réflexes ne sont pas encore normaux.

Observation n° 2.

R..., journalier, 51 ans, marié. Entré le 26 février 1913.

A. H. — Mère morte à 71 ans; nous n'avons pu savoir de quelle affection. Père mort d'embolie à 76 ans. Une de ses sœurs est morte à 16 ans de tuberculose pulmonaire.

A. P. — A eu deux enfants, dont l'un est mort à 22 ans, et dont l'autre est malingre. — Sa femme est bien portante. Comme maladie antérieure il signale un mal perforant plantaire et une bronchite.

H. de la maladie. — Cet homme fait remonter à 1895 les premiers signes de sa maladie. Il souffre à la saison d'hiver. Il éprouve à la marche des douleurs dans les reins, les genoux, les hanches et les cous-de-pied. Les poignets l'auraient également fait souffrir. Le malade ne peut se relever de la position à genoux; il a des crampes dans les mollets, ses articulations craquent.

Ses réflexes rotuliens sont fortement diminués, les achilléens abolis, celui de Babinski est négatif, le cornéen est aboli. Il n'y a pas de signe d'Argyll Robertson. La force musculaire des jambes est très diminuée. La sensibilité est diminuée à la face dorsale du pied, ainsi que dans l'espace compris entre la malléole externe et le talon aux deux jambes. On trouve une plaque d'anesthésie sur la face postérieure du mollet droit et également sur la face antéro-externe de la jambe droite et à la face interne de la jambe gauche. La réaction de Wassermann a été positive. On pratique deux séries d'injections de biiodure de mercure; la première du 4 au 16 mars, la seconde du 26 au 4 avril.

Le 25 mars. — La sensibilité des pieds était revenue; les réflexes rotuliens et achilléens restaient abolis.

Le 29 avril. — On commence le traitement par le néosalvarsan. On fait une injection de 45 centigrammes. Sans incident. La température maxima a été de 36°8.

Le 6 mai. — 45 centigrammes. 37.7 à une heure dans la nuit, courbature, céphalée.

Le 14 mai. — 45 centigrammes. 37 à une heure, céphalée, et légères douleurs dans l'épaule.

Le 20 mai. — 45 centigrammes. 37.2 à 16 heures, légère céphalée.

Le 27 mai. — 60 centigrammes. — Légère céphalée. 36.9 à 13 heures.

Le 4 juin. — 75 centigrammes. Pas d'incidents, plutôt hypothermie.

Le 10 juin. — 75 centigrammes. Pas d'incident, plutôt hypothermie.

Le 18 juin. — 90 centigrammes. Pas d'incident, plutôt hypothermie.

Le malade sort le 25 juin, très notablement amélioré.

Observation n° 3.

M..., forgeron, 43 ans, marié. Entré le 12 décembre 1912.

A. H. — Le malade ne peut dire de quelle affection ses parents sont morts.

A. P. — Cinq enfants vivants et bien portants. Pneumonie en 1906. Un an auparavant il aurait pendant huit jours craché du sang, soit pur, soit en simples filets.

H. de la maladie. — En septembre 1912, le malade ressentit une douleur très vive localisée à l'articulation tibiotarsienne droite qui le força à s'aliter et gagna le genou, la hanche, la région lombaire puis le membre inférieur gauche. Progressivement, elle s'étendit aux membres supérieurs. Il prit alors du salicylate de soude et appliqua un pommeade au salicylate de méthyle. Comme il souffrait toujours de la jambe droite, il entra trois semaines après à l'Hôtel-Dieu. Après huit jours d'aspirine, de salicylate de méthyle, de bains sulfureux, les douleurs s'étaient localisées aux deux chevilles.

En février, le malade présentant un abcès rétromalléo-

laire interne fut ponctionné; ponction blanche, immobilisation plâtrée. En mai il ne pouvait encore marcher.

Actuellement, à l'inspection, on note une pigmentation jaune brune de toute la peau. Au niveau des tibio-tarsiennes, il y a un gonflement énorme plus marqué en arrière des malléoles. Le genou droit présente une forme globuleuse avec effacement des méplats. La palpation du cou-de-pied ne réveille qu'une vague douleur. Les malléoles sont hypertrophiées. Les mouvements de flexion et d'extension sont diminués; si on force, ils sont douloureux Aux genoux, on provoque la fluctuation.

L'appareil circulatoire est normal.

Le malade est suspect de bacillose, en raison de l'hémoptysie qu'il a eue en 1905 et qui aurait duré huit jours, les crachats de sang pur alternant avec les simples filets de sang. Cependant on ne trouve aucun signe pulmonaire.

Le foie est hypertrophié.

Il y a des traces d'albumine dans les urines.

A l'inspection du thorax on voit une grosseur ovoïde à limites vagues, le long du bord externe du sternum, au niveau des cartilages costaux des 6e et 7e paires. Elle est fluctuante.

Le malade a fait des excès alcooliques.

Le diagnostic porté est : cirrhose hypertrophique d'origine alcoolique et bacillaire et de rhumatisme chronique bacillaire.

Le traitement prescrit est : repos, régime lacto-végétarien, limonade lactosée (à 50 grammes par litre) et très petites doses de salicylate de soude (1 gramme par jour).

Le 17 novembre on observe une tuméfaction un peu fluctuante sur la partie supérieure droite occipitale. Elle fait penser à une gomme syphilitique.

La réaction Wassermann a été positive.

L'épreuve de la glycosurie alimentaire également.

Le dosage de l'urée donne 16 grammes par vingt-quatre heures.

On commence des injections au biiodure et on donne de l'iodure de potassium; mais le malade manifeste de l'intolérance au mercure et à l'iode; il fait une angine de la luette.

Le 22 décembre on recommence le biiodure.

Le 14 décembre, le malade dit qu'il n'a pas pu dormir, qu'il a toussé et craché toute la nuit. On trouve de la matité en arrière à la base droite; une ponction ramène du liquide hémorragique.

Le 24 décembre, le liquide remonte jusqu'à l'épine de l'omoplate. La suppuration qui s'était établie aux deux cous-de-pied s'est tarie. Les lésions syphilitiques sont très améliorées par le mercure, mais le malade se cachectise de plus en plus, ses jambes sont œdématiées.

Le 27 décembre. Une ponction faite dans la région dorsale gauche qui est mate ramène un liquide purulent, qui a été reconnu stérile à l'examen microscopique et sur les milieux de culture. Le malade n'a aucun signe de pleurésie purulente; en particulier il n'a pas de fièvre. A droite l'épanchement a disparu; le murmure vésiculaire s'entend dans toute la hauteur du poumon.

Le 28 décembre, l'aspirateur de Potain amène un litre de pus vert.

Le 18 février. On commence une série de piqûres. On doit arrêter dès la sixième à cause de l'intolérance du malade, qui a fait une angine amygdalienne pultacée avec œdème de la luette.

Le 20 février. Hémorragies dentaires d'origine hé[illegible]a-

tique. Antérieurement, le malade, qui n'a pas d'hémorroïdes apparentes, avait rendu du sang rouge par l'anus.

Le 20 mars, à défaut de néosalvarsan, on fait de l'huile grise, qui est bien tolérée.

Le 8 avril, on commence le néosalvarsan, avec une dose de 45 centigrammes. 37.1 à 13 heures. Pas d'incident.

Le 15 avril, 60 centigrammes. 37, céphalée, albumine dans les urines.

Le 22 avril, 60 centigrammes. 37 et hypothermie nette à 4 heures le lendemain, céphalée légère.

Le 29 avril, 60 centigrammes. 37.2 à une heure. 37.4 à 7 heures le lendemain, céphalée, frissons.

Le 6 mai, 45 centigrammes. 37.1, frissons, coliques, diarrhée (10 selles), trois vomissements.

Le malade montre une intolérance marquée.

Le jeudi 29 mai, on reprend le calomel, on en fait six injections. A la sixième, le 3 juillet, il y a une notable amélioration. Les cous-de-pied ont diminué de volume. Les gommes et l'empâtement périarticulaire ont complètement disparu. La rate est perceptible au palper; le foie est presque normal.

Le 14 juillet, l'état général se maintient satisfaisant; la marche devient de plus en plus facile.

Le 2 septembre. A la base des deux poumons et surtout à gauche il y a affaiblissement du murmure vésiculaire avec quelques râles muqueux. La hauteur du son sur la ligne médioaxillaire est de 14 centimètres. Les gommes occipitale et costale ont disparu sans laisser de traces. Les cous-de-pied et les tarses restent déformés. Il y a des cicatrices déprimées adhérentes au niveau des malléoles. En ce moment, l'amélioration continue, l'état général est bon.

Observation nº 4.

Mme L..., 54 ans, ménagère, mariée. Entrée le 20 novembre 1912.

A. H. — On ne trouve rien d'intéressant dans son hérédité.

A. P. — Premières règles à 15 ans et demi; ménopause à 48 ans.

Il y a cinq ans, au mois de juillet, la malade a eu une pleurésie gauche qui a duré trois semaines. Une ponction avait évacué deux litres de liquide citrin. Huit jours après sa sortie, la malade reprit ses occupations.

H. M. — Il y a quatre ans, elle remarqua que ses jambes enflaient légèrement à la fin de la journée. Peu à peu le gonflement persista et s'étendit à tout le membre inférieur. Deux mois de régime lacté amenèrent une amélioration durable. Elle ne ressentait plus rien quand, il y a treize mois, elle éprouva des douleurs au niveau de la gorge, comparables à l'étranglement, à cause de leur irradiation en arrière. Elles étaient surtout nocturnes; quand elles survenaient en jour, la malade était obligée de s'arrêter et de s'asseoir cinq minutes. Il y a un mois est apparu de l'essoufflement à la marche et la malade doit rester assise la nuit.

Examen. — La malade est assise dans son lit. Elle est pâle, les traits tirés; les jambes gonflées, œdémateuses jusqu'aux genoux. Dans le deuxième espace intercostal droit, il se produit à intervalle régulier un soulèvement de la paroi. On voit battre les carotides. Le doigt introduit derrière la fourchette sternale sent battre l'aorte. La pointe du cœur est abaissée. La matité cardiaque est très aug-

mentée. On entend au foyer aortique un souffle diastolique, et à la fémorale le double souffle crural. Le pouls est dépressible, irrégulier. Le diagnostic porté est : insuffisance aortique avec ectasie de la crosse.

Au sommet du poumon gauche on entend en avant des craquements; à la base gauche en arrière, des râles muqueux.

Le foie est légèrement hypertrophié.

L'examen des urines décèle une forte albuminurie.

Le repos et le régime lacté permettent à la malade de sortir le 14 décembre 1912 et de reprendre son travail. Elle retomba à plusieurs reprises.

Le 2 avril, elle rentre à l'Hôtel-Dieu.

Cette fois, l'œdème remonte à la base du thorax. La malade dit avoir des angoisses fréquentes la nuit.

Le faciès est pâle, plus fatigué que la première fois.

Il y a une voussure nette au niveau des deuxième et troisième côtes gauches à la zone de matité de l'aorte.

On entend des souffles à tous les orifices; le pouls est bondissant.

Le sommet gauche du poumon est mat en avant et en arrière et on y entend des râles muqueux avec quelques râles de congestion aux bases.

La langue est saburrale, l'appétit est conservé. La déglutition se fait normalement. Il n'y a ni diarrhée ni constipation. Les urines renferment de l'albumine en grande quantité. La malade est en asystolie.

La malade sort au bout de deux mois, améliorée. Elle passe les mois de juin et de juillet dans un état de santé relative.

Elle rentre de nouveau le 13 août, avec les mêmes symp-

tômes; angoisse, dyspnée intense, souffles à tous les orifices.

Le 1er septembre, seul persiste un double souffle aortique. La dyspnée, l'angoisse, l'œdème, ont disparu.

Le 12 septembre, en raison de la nature syphilitique probable de la lésion aortique, on décide de la traiter par le néosalvarsan. On lui fait le jour même :

25 centimètres cubes. A 20 heures, 38° dus à une angine pultacée légère. Pas de céphalée.

Le 22 septembre, 30 centimètres cubes. Légère hypothermie.

Le 24 septembre, l'œdème reparaît nettement aux membres inférieurs. La gêne de la circulation en retour est visible aux veines du cou du côté droit.

Le 26 septembre, on injecte 60 centimètres cubes sans incident consécutif.

Le 3 octobre on injecte 60 centimètres cubes, mais une partie du liquide est restée dans le tissu cellulaire, d'où œdème et douleur vive ; la pression artérielle est de 17 maxima et de 11 minima à l'oscillomètre de Pachon.

Le 17 octobre, la malade meurt. La veine jugulaire droite est extrêmement distendue. L'œdème des membres inférieurs est énorme. L'œdème au point de la dernière injection n'a pas disparu.

Examen nécropsique. — A l'incision, les parois abdominale et thoracique se montrent très infiltrées. Il y a un liquide citrin dans la cavité abdominale. Il y a une quantité considérable (250 grammes) de liquide dans le péricarde, et il y en a autant dans la plèvre droite. En réalité, il vient tout entier du péricarde. Le péricarde qui recouvre la face antérieure est recouvert de taches laiteuses nacrées, de péricardite ancienne. Il y en a de semblables

sur le péricarde pariétal à son niveau de réflexion sur les gros vaisseaux. Il y a des lésions de médiastinite caractérisée surtout par une adhérence intime du péricarde et des plèvres. Le tissu du médiastin forme une gangue serrée dans laquelle sont pris tous les gros vaisseaux.

L'ectasie aortique est moins considérable qu'on ne pensait. Il y a surtout de l'aortite chronique caractérisée par la rugosité de la paroi interne de l'aorte. Le foie a macroscopiquement l'aspect du foie muscade; il est très lourd (2.250 grammes). Il y a de la périhépatite. En somme cette femme est morte par suite de la compression du cœur et des vaisseaux par un gros épanchement péricardite méconnu, qu'on aurait pu suspecter par la matité énorme de la région précardiale.

De ces malades, deux seulement, les deuxième et le troisième, avaient été traités antérieurement au mercure. Chez eux la première injection faite avec 45 centigrammes ne produisit ni réaction fébrile ni céphalée; la seconde fut accompagnée de signes d'intolérance, céphalée vive et albuminurie. Chez le deuxième les symptômes s'amendèrent malgré le maintien de la dose; le troisième, au contraire, continua de réagir, et on dut revenir au mercure.

Les deux autres malades eurent, malgré la faible dose, une légère élévation fébrile à la première injection et de la céphalée. Les injections suivantes furent suivies d'hypothermie.

Dans les deux cas de polynévrite, le traitement a donné une amélioration considérable et assez rapide.

Nous avons réservé la cinquième observation comme particulièrement intéressante. Il semble bien qu'elle doive s'ajouter à celles que l'on a déjà publiées en grand nombre pour montrer l'influence heureuse du néosalvarsan sur les ulcérations qui ont particulièrement pour siège la muqueuse buccale.

Il s'agit d'une femme qui a vu les aphtes chroniques rebelles dont elle était affligée depuis longtemps disparaître rapidement après les premières injections du traitement de son aortite syphilitique par le néosalvarsan.

Observation n° 5.

Mme T..., 43 ans, journalière, mariée.

A. H. — Père mort tuberculeux pulmonaire à 45 ans; mère bien portante; deux frères, deux sœurs bien portants.

A. P. — Premières règles à 15 ans. A eu trois enfants, dont deux sont morts, l'un à 7 mois, l'autre à 14 mois.

Comme maladies antérieures, une typhoïde et trois fluxions de poitrine. Parmi ses antécédents très nombreux elle signale un chancre induré de la vulve il y a dix ans et des chancres mous à la même région il y a trois mois. A cette époque, elle a suivi un traitement mercuriel. Depuis longtemps déjà elle avait des aphtes.

H. de la maladie. — La malade se plaint d'une douleur retrosternale qui s'irradie vers le cou, survenant par accès dans les moments de fatigue. Alors elle étouffe et doit arrêter son travail. Elle éprouve une grande difficulté à déglutir et le passage des aliments dans la partie supérieure de l'œsophage est douloureux. Elle a eu il y a un an de l'œdème des jambes pendant quelques mois.

La voix de la malade est rauque. Ses pupilles sont inégales; son aorte bat derrière la fourchette sternale. La zone de matité de l'aorte est augmentée de largeur, de plus de trois travers de doigts. A l'auscultation on entend un souffle systolique au foyer aortique.

Les appareils digestif, pulmonaire, urinaire ne présentent rien d'anormal. La réaction de Wassermann a été positive.

La malade porte à la pointe de la langue des ulcérations aphteuses que l'on traite par la teinture d'iode. Elle en a de semblables depuis des années; ces ulcérations se guérissent, il en revient d'autres quelque temps après; plusieurs mois au début, quelques jours après, maintenant. Le repos améliore les troubles circulatoires et la malade sort le 26 février 1913.

Elle entre à nouveau le 6 juin, ayant encore ses aphtes, sort le 27 juin et rentre le 24 août avec les mêmes symptômes : douleur rétrosternale, suffocation, déglutition difficile. A la date du 1er septembre, une seule persiste, la difficulté à déglutir. Les aphtes existent maintenant en permanence.

Le 12 septembre, elle reçoit une première injection de néosalvarsan, 25 centimètres cubes. 37.5 à 16 heures. Aucun incident.

Le 19 septembre, 45 centimètres cubes. 37.5 entre 19 et 22 heures, avec frisson léger, nausées, céphalée, malaise général.

On s'aperçoit le lendemain qu'une nouvelle aphte est apparue sous la langue.

Le 22 septembre, l'aphte apparue sous la langue est guérie; une ulcération plus volumineuse qui siégeait à la pointe est en train de disparaître. Depuis longtemps

ces aphtes faisaient souffrir la malade et l'empêchaient de s'alimenter. Elle se trouve très bien maintenant.

Le 24 septembre. Pas de nouvelles aphtes, la malade est très satisfaite; elle mange facilement. Son état général continue de s'améliorer.

Le 26 septembre on lui injecte 60 centigrammes. A la suite, céphalée, nausées, épistaxis.

Le 3 octobre. — Encore 60 centigrammes. Céphalée légère, anorexie.

Le 9 octobre. — Encore 60 centigrammes. Aussitôt après l'injection elle a eu des nausées et dans la soirée de la céphalée.

Le 17 octobre. — Encore 60 centigrammes. Nausée légère, pas de céphalée.

Le 22 octobre. — A l'auscultation du cœur, on entend un premier bruit aortique légèrement soufflant; le deuxième est clangoreux.

La matité préaortique est à peu près normale; elle a 6 centimètres. La pression artérielle maxima est de 20, la minima de 12, à l'oscillomètre de Pachon.

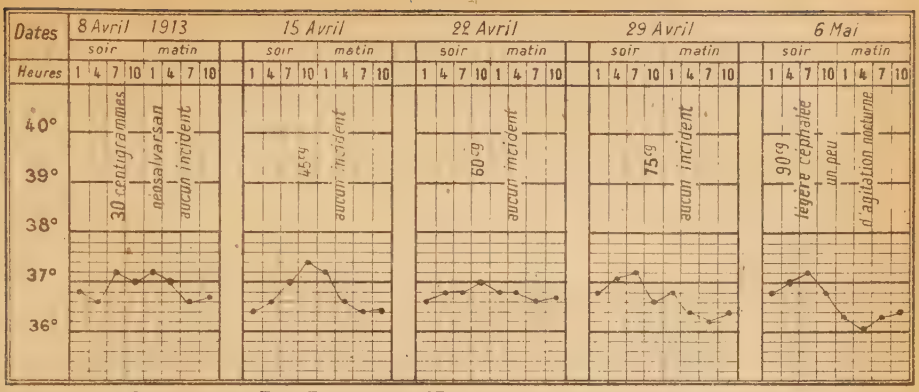
La malade sort en très bon état, ne se plaignant plus de rien et se considérant comme très bien portante. Elle devait revenir nous trouver si elle avait eu de nouvelles aphtes.

Les ulcérations de la langue de cette femme étaient-elles des aphtes ou des plaques muqueuses? Leur nature syphilitique se comprendrait naturellement; elle s'associerait bien avec l'histoire spéciale de la malade, qui a eu un chancre induré, puis une aortite que du fait de cet antécédent on a considérée comme syphilitique et a été très améliorée par le salvarsan,

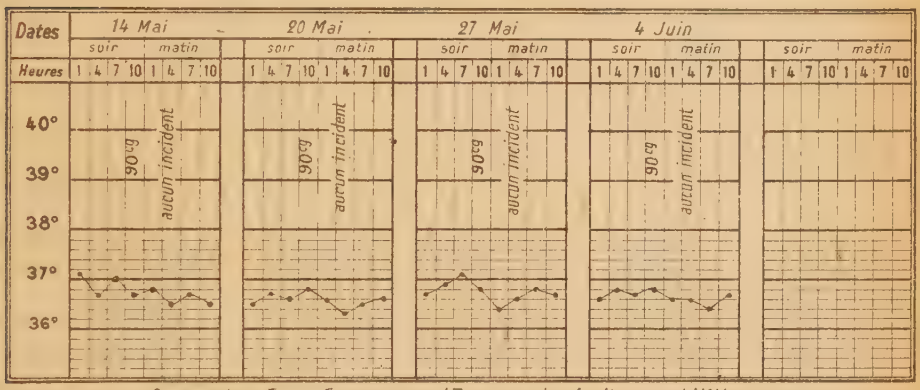
témoin la réduction de la matité préaortique et la disparition des signes fonctionnels. Était-ce compliquer les choses à plaisir que de faire de ces ulcérations des aphtes communes?

Leurs caractères, forme, siège et modes d'apparition, les intermittences, le fait qu'elles ont résisté au traitement mercuriel, s'accordent très suffisamment avec le diagnostic d'aphtes.

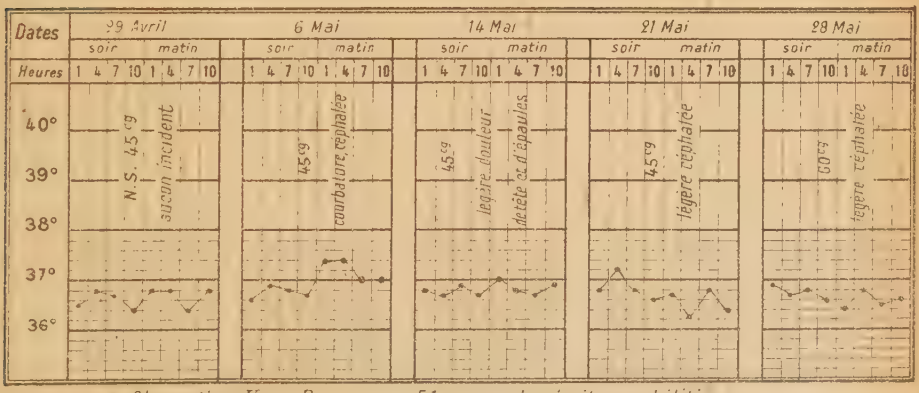
On cite des exemples qui s'en rapprochent tout à fait, dans lesquels on reconnaît à la même allure, cette infirmité tenace, douloureuse et alternante, qui empêche les malades de bien manger, quelquefois même de parler et les met pour de longues périodes dans un état d'agacement entretenu par ces irritations. Et lorsque les ulcérations disparaissent pour un temps ou pour toujours, comme chez notre malade, il se produit un état d'euphorie tout à fait frappant.



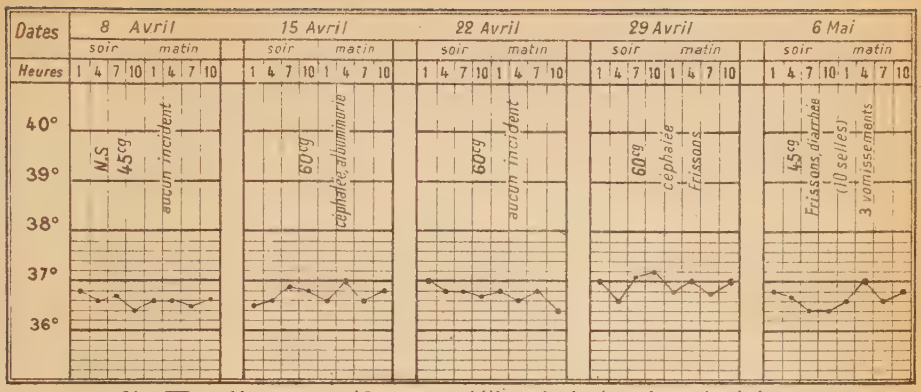
Observation. I.— F....., 47 ans, polynévrite syphilitique.



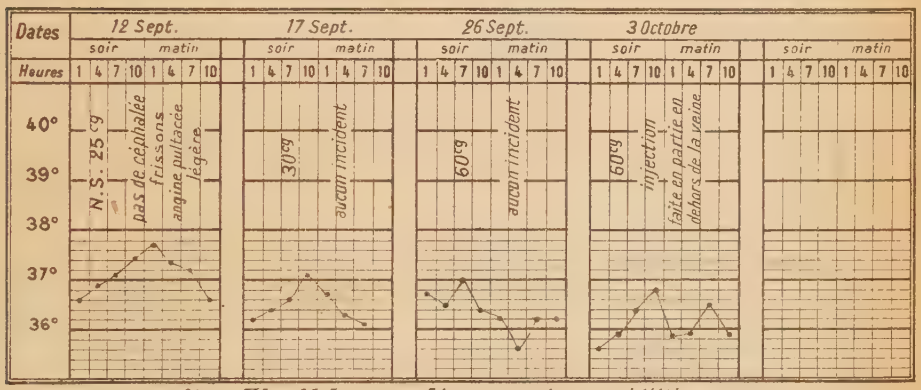
Observation. I.— F. ....., 47 ans, polynévrite syphilitique.



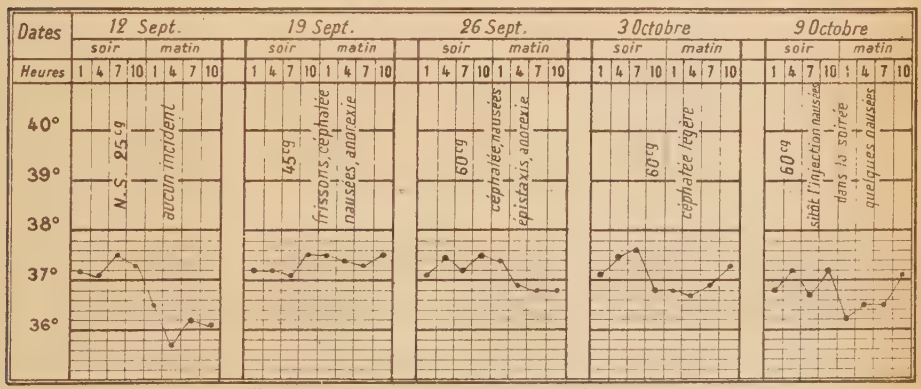
Observation. II.— R. ....., 51 ans, polynévrite syphilitique.



Obs. III. — M....., 43 ans, syphilis viscérale et articulaire.



Obs. IV. — M.L....., 54 ans, aortite syphilitique.



Obs. V. — M.T....., 43 ans, aortite syphilitique et aphtes.

CONCLUSIONS

Il résulte des conflits d'opinion, des concours d'observations et d'expériences suscités par l'arsenic, que cet agent thérapeutique est un des mieux étudiés. Il a pris un intérêt tout à fait particulier depuis la découverte de son action dans les affections spirillaires, et particulièrement dans la syphilis.

L'atoxyl, le premier expérimenté contre le spirille de Schaudinn, fit preuve d'une activité incontestable, mais aussi d'une toxicité grave.

Il fut le point de départ de recherches qui aboutirent d'une part à l'hectine de Mouneyrat, et de l'autre à l'arsenobenzol d'Ehrlich ou salvarsan.

L'hectine est d'une bonne activité et est très maniable, mais elle parut trop peu de temps avant l'arsenobenzol, vers lequel se porta toute l'attention.

Le salvarsan fut injecté sous la peau, dans les muscles, dans les veines; ce dernier mode prévalut avec les solutions hyperalcalines.

Les préliminaires de l'injection étaient longs et minutieux. Il convenait de traiter la solution, de réaction acide, par la soude et de l'étendre dans le sérum artificiel pour lui donner l'alcalinité et la concentration moléculaire du sang.

Les appareils à injecter les plus simples se composèrent d'un ballon ou d'une ampoule de verre, d'un tube de caoutchouc avec des regards de verre, et d'un embout sur lequel s'adaptait l'aiguille.

Puis Ehrlich donna à l'arsenobenzol une forme plus parfaite dans le néosalvarsan, qui permit d'heureuses modifications dans la technique.

Avec le néosalvarsan, poudre très soluble, alcaline, la sonde devient inutile.

Il restait la question du sérum, dont le chlorure de sodium avait été suspecté. On le remplaça par l'eau distillée stérilisée à raison de 150 ou 100 centimètres cubes pour une injection. Une pareille quantité d'eau pure produisait des hémolyses dangereuses.

M. Ravaut est arrivé à déterminer que les dissolutions des doses de 30 à 90 centigrammes de néosalvarsan dans 10 centimètres cubes d'eau étaient isotoniques par elles-mêmes. Et de ce fait il réduisait à rien le rôle nocif des impuretés microbiennes ou chimiques de l'eau, qu'on avait rendues coupables de beaucoup d'accidents. M. Ravaut a aussi démontré que l'eau distillée depuis plusieurs mois et conservée dans du verre ordinaire pouvait être utilisée. La solution s'injecte aussi simplement que possible, avec une seringue en verre. Le temps des manipulations ne dépasse pas une minute et demie.

Avec cette technique, débarrassée de tous les à-côté défectueux pouvant déformer les résultats, on observe des réactions d'une régularité presque mathématique, qui ont permis de poser nettement les principes de l'application et de la direction du traitement de la syphilis par la méthode d'Ehrlich.

Le procédé de M. Ravaut est suffisamment simple pour qu'on puisse y recourir même avec les installations les plus sommaires. Les dangers qu'il présente sont à peu près nuls, pourvu qu'on prenne les précautions indiquées par Ravaut.

Il peut être facilement pratiqué dans les services de clinique médicale et autres et faire bénéficier de la méthode d'Ehrlich les malades syphilitiques qui y sont nombreux et même les non avariés porteurs d'ulcérations buccales, d'aphtes chroniques particulièrement.

Vu : le Président de Thèse,
M. LETULLE.

Vu : le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Balzer. — La technique des injections intramusculaires huileuses d'arsenobenzol. — *Presse Médicale*, avril 1913.

Bisard et Lesage. — La préparation 606. État actuel de la question. Paris, 1911.

Courtois-Suffit. — La médication arsénicale.

Decloux et Gauduchau. — Ectasie aortique et salvarsan. — *Société Médicale des Hôpitaux*, mai 1912.

Ehrlich et Hata. — La chimiothérapie expérimentale des spirilloses. Syphilis, fièvre récurrente, spirillose des poules, framboesia. (Édition française par Emery, Paris, 1911).

Ehrlich. — La thérapeutique par le salvarsan. Coup d'œil rétrospectif et perspective. — *La Clinique*, Paris, 1911.

Ehrlich. — Ueber Salvarsan. — *Münchener medizinische Wochenschrift.*

Ehrlich. — L'action biochimique du salvarsan sur les spirochètes. — *Congrès international de Médecine*, 1913.

Emery. — Technique de la manipulation du 606. — *Journal La Clinique*, 1910.

EMERY. — La Méthode d'Ehrlich. — *Conférence de la polyclinique H. de Rothschild*, mars 1911.

EMERY. — Comment doit être préparée l'injection du salvarsan. — *La Clinique*, novembre 1911.

EMERY. — Quelques appréciations sur le néosalvarsan. — *La Clinique*, août 1912.

GARCIN. — Etude critique des applications du 606. Thèse de Paris, 1911.

GAUTIER. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 30 mai, 6 juin, 31 octobre, 28 novembre 1899.

GAUTIER. — *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*. Paris, 2 mai 1900.

JAMBON. — Traitement de la syphilis par la préparation 606 d'Ehrlich.—*Journal des Médecins praticiens de Lyon.*

JEANSELME. — Indications et contre-indications de l'arsenobenzol. — *Société de l'Internat*, décembre 1910.

JEANSELME et TOURAINE. — Le traitement de la syphilis par le 606. — *Journal médical français*, octobre 1911.

LERI. — Technique et pratique du 606. — *Province Médicale*, 1911.

LEFÈVRE. — Les arsenicaux en thérapeutique. Essai historique. Thèse de Paris, 1907.

MOUNEYRAT. — La Médication arsenicale. Thèse de Paris, 1901.

PÉPIN. — La Pharmacologie du 606. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1er et 16 mai 1912.

PLOZY. — *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, juillet 1913. Ulcérations buccales

et génitales non syphilitiques, guéries par le néosalvarsan.

Pouchet. — Précis de pharmacologie et matière médicale.

Ravaut. — Technique des injections intramusculaires et intraveineuses de l'arsenobenzol; 606 d'Ehrlich-Hata. — *Presse Médicale*, décembre 1910.

Ravaut et Cain. — Les accidents et les contre-indications du « 606 ». — *Journal Médical français*, octobre 1911.

Ravaut et Scheikevitch. — Nouveau procédé d'injection intraveineuse du néosalvarsan. — *Presse Médicale*. mars 1913 et *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, avril 1913.

Ravaut. — Technique des solutions concentrées de salvarsan. — *Presse Médicale*, avril 1913.

Ravaut. — La suppression du rôle nocif de l'eau par l'emploi des solutions concentrées de néosalvarsan. — *Presse Médicale*, octobre 1913.

Roger. — L'arsenobenzol dans les affections fuso-spirillaires. — Thèse de Paris, 1912.

Wolf et Multzer. — Le traitement de la syphilis par le néosalvarsan. — *Presse Médicale*, 1912.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

PAGES.

INTRODUCTION 9

CHAPITRE PREMIER. — *Historique* 11

I. L'acide arsenieux et ses sels 11
II. Les combinaisons organiques 14
III. L'action antiparasitaire 15
IV. De l'atoxyl au 606 17
L'Hectine 17
Théories biochimiques 18
Le 606 21

CHAPITRE II. — *Les modes d'administration. Les procédés de préparation et d'injection. Du 606 au 914* 24

CHAPITRE III. — *La méthode de Ravaut,* 32

DEUXIÈME PARTIE

Expériences et observations personnelles 43

OBSERVATION I. — Polynévrite syphilitique 44
OBSERVATION II. — Polynévrite syphilitique 45
OBSERVATION III. — Syphilis viscérale et articulaire ... 47
OBSERVATION IV. — Aortite syphilitique 51
OBSERVATION V. — Aortite syphilitique et aphtes chroniques 55

COURBES THERMIQUES 58

CONCLUSIONS 59

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE 63

IMPRIMERIE FRANCIS SIMON — RENNES